

Streszczenie rozprawy doktorskiej w języku polskim.

Przedmiotem niniejszej rozprawy jest kompleksowa analiza pediatrycznego wieloukładowego zespołu zapalnego związanego z zakażeniem SARS-CoV-2 (PIMS-TS). Praca stanowi podsumowanie wieloletniego projektu badawczego i opiera się na analizie własnego materiału klinicznego oraz przeglądzie aktualnej wiedzy dotyczącej patofizjologii SARS-CoV-2, COVID-19 i mechanizmów immunologicznych prowadzących do powikłań wielonarządowych.

Dostępne dane wskazują, że PIMS-TS jest zespołem o złożonej patofizjologii, niejednorodnym przebiegu klinicznym i wciąż nie w pełni poznanych następstwach odległych, co uzasadnia potrzebę badań obejmujących całościową ocenę pacjentów.

Badanie miało charakter prospektywny i objęło 58 dzieci hospitalizowanych z powodu PIMS-TS w latach 2020–2024, obserwowanych w ostrej fazie choroby oraz w okresie do 12 miesięcy po jej przebyciu w ramach projektu PRIMO-1. Przeprowadzono wielokierunkową analizę danych klinicznych, laboratoryjnych, immunologicznych, kardiologicznych oraz wyników badań obrazowych i czynnościowych, a także ocenę odpowiedzi na leczenie i następstw odległych. Szczególny nacisk położono na identyfikację czynników determinujących ciężkość przebiegu choroby oraz opracowanie narzędzi wspomagających wczesną stratyfikację ryzyka.

Uzyskane wyniki potwierdziły wieloukładowy i heterogeny charakter PIMS-TS, z dominującym zajęciem układu sercowo-naczyniowego i przewodu pokarmowego. Wykazano, że ciężkość przebiegu pozostaje w ścisłym związku z nasileniem dysfunkcji układu krążenia, natomiast znaczenie klasycznych markerów zapalnych w ocenie rokowania jest ograniczone. Zmodyfikowana skala Rossa wykazała większą przydatność kliniczną w ocenie ciężkości niż pojedyncze parametry obrazowe i biochemiczne. Standaryzowany względem wieku wskaźnik Z-log NT-proBNP, obniżona frakcja wyrzutowa lewej komory oraz kliniczne cechy niewydolności krążenia stanowiły najsilniejsze predyktory hospitalizacji w oddziale intensywnej terapii. Standaryzacja NT-proBNP względem wieku umożliwiła lepszą separację pacjentów z ciężkim przebiegiem, podkreślając konieczność uwzględniania fizjologicznej zmienności biomarkerów w populacji pediatrycznej.

W analizie klinicznej wyodrębniono trzy fenotypy PIMS-TS różniące się profilem narządowym, nasileniem zaburzeń laboratoryjnych i ryzykiem ciężkiego przebiegu. Wiek nie stanowił niezależnego predyktora ciężkości choroby, lecz modyfikował jej fenotyp kliniczny – dzieci starsze częściej wymagały leczenia w OIOM mimo bardziej burzliwej prezentacji ogólnoustrojowej u dzieci młodszych. Fenotypowanie kliniczno-biologiczne może stanowić użyteczne narzędzie wspomagające personalizację postępowania terapeutycznego oraz identyfikację pacjentów wysokiego ryzyka w chorobach o zajęciu wielonarządowym. Wykazano również niską przydatność klasycznych skal predykcji oporności na immunoglobuliny opracowanych dla choroby Kawasaki, co potwierdza odmienną patofizjologiczną PIMS-TS i uzasadnia stosowanie narzędzi dedykowanych tej jednostce. Opracowana autorska skala PIMS Severity Score wykazała wysoką zdolność predykcyjną w identyfikacji pacjentów z ryzykiem ciężkiego przebiegu, jednak wymaga dalszej walidacji.

Zwrócono uwagę na możliwe niedoszacowanie powikłań pulmonologicznych w sytuacji, gdy diagnostyka opiera się wyłącznie na objawach klinicznych, co podkreśla konieczność wczesnej, wielokierunkowej diagnostyki narządowej u każdego pacjenta z podejrzeniem PIMS-TS lub zespołów hiperzapaalnych, niezależnie od dominującego fenotypu objawowego. Niska częstość istotnych zmian w tętnicach wieńcowych w badanej kohorcie może pozostawać w związku ze stosowanym w ośrodku schematem leczenia obejmującym podanie glikokortykosteroidów przed immunoglobulinami dożylnymi, co potencjalnie mogło wywierać efekt ochronny na naczynia wieńcowe.

W obserwacji rocznej u większości pacjentów stwierdzono stopniową normalizację parametrów klinicznych, kardiologicznych i immunologicznych oraz dobrą regenerację funkcji narządowych, a trwałe następstwa występowały rzadko. Uzyskane wyniki pozwalają postawić wniosek, że PIMS-TS jest stanem przejściowej, odwracalnej dysregulacji immunologicznej, a nie trwałego uszkodzenia układu odpornościowego. Nadrzędną rolę w patofizjologii i stratyfikacji ryzyka oraz w optymalizacji postępowania terapeutycznego PIMS-TS pełni oś sercowo-immunologicznej i wczesna, zintegrowana ocena kliniczna.